

No English title available.

Patent Number: DE4132176
Publication date: 1993-04-08
Inventor(s): WARNKE GIESELHER DR (DE)
Applicant(s): IG SPRUEHTECHNIK GMBH (DE)
Requested Patent: ☐ DE4132176
Application Number: DE19914132176 19910927
Priority Number(s): DE19914132176 19910927
IPC Classification: A61K9/12; C09K3/30
EC Classification: A61K9/00M20B, A61K9/12D, C09K3/30
Equivalents: DK605483T, ☐ EP0605483 (WO9306185), B1, ☐ WO9306185

Abstract

A CFC- and HFC-free propellant is disclosed as well as its use in dosing aerosols, and dosing aerosols containing an active substance with said propellants.

Data supplied from the esp@cenet database - I2



DEUTSCHES
PATENTAMT

Patentschrift
DE 41 32 176 C 2

61 Int. Cl.⁸:
C09 K 3/30
A 61 K 9/12

21 Aktenzeichen: P 41 32 176.8-43
22 Anmeldetag: 27. 9. 91
23 Offenlegungstag: 8. 4. 93
45 Veröffentlichungstag
der Patenterteilung: 13. 3. 97

Innerhalb von 3 Monaten nach Veröffentlichung der Erteilung kann Einspruch erhoben werden

73 Patentinhaber:

IG Sprühtechnik GmbH, 79864 Wehr, DE

74 Vertreter:

Flaccus, R., Dipl.-Chem. Dr.rer.nat., Pat.-Anw., 50389
Wesseling

72 Erfinder:

Warnke, Gieselher, Dr., 79737 Herrischried, DE;
Guck, Franz, 79818 Rheinfelden, DE

56 Für die Beurteilung der Patentfähigkeit
in Betracht gezogene Druckschriften:

DE 38 19 620 C2
DE 39 06 180 A1
DE 28 32 301 A1

Römpf Chemie Lexikon 9. Auflage S. 65 u. 528
(1990);

54 Dosieraerosole mit Isobutan als Treibmittel

57 Dosieraerosol, dadurch gekennzeichnet, daß es einen
broncholytischen Wirkstoff und als Treibmittel druckverflü-
sigtes Isobutan im Gemisch mit nichtionischen oberflächen-
aktiven Mitteln enthält, wobei die oberflächenaktiven Mittel
ausgewählt sind aus:

- Ester oder Teilester der Fettsäuren von 8 bis 22 C-Atomen
mit einem aliphatischen mehrwertigen Alkohol oder cycli-
schen Anhydriden dieser Alkohole,
- Polyoxyethylen- oder Polyoxypropylderivaten dieser
Ester
- oder Ölsäure

wobei sich die Treibmittelmischung aus 0,05 bis 5,88
Gew.-% des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels und
94,12 bis 99,95 Gew.-% Isobutan zusammensetzt.

DE 41 32 176 C 2

DE 41 32 176 C 2

BEST AVAILABLE COPY

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Dosieraerosole mit broncholytischen Wirkstoffen und druckverflüssigtem Isobutan oder dessen Gemisch mit oberflächenaktiven Mitteln als Treibmittel sowie die Verwendung dieser Dosieraerosole zur Behandlung allergischer Erkrankungen bei Mensch und Tier.

Seit Jahrzehnten werden Aerosol-Druckgaspackungen, kurz Dosieraerosole genannt, unter Verwendung druckverflüssigter Gase oder auch komprimierter Gase als Treibmittel produziert und verwendet. Solche Dosieraerosole bestehen im allgemeinen aus einem Druckbehälter, vorzugsweise aus Metall oder Glas, mit einer Ventilkonstruktion zur Entnahme des Inhalts und dem eigentlichen, zu versprühenden Mittel. Dieses Mittel, auch Wirkstofflösung genannt, kann vielfältiger Natur sein. In den meisten Fällen besteht der Behälterinhalt aus dem zu versprühenden Wirkstoff und einem Treibmittel in Form eines druckverflüssigten Gases. Dieses Gas, eingesetzt werden auch Gasgemische, sollte im Idealfall in jedem Verhältnis mit dem Wirkstoff mischbar sein, so daß eine einzige flüssige Phase entsteht oder es sollte mit dem Wirkstoff eine gut aufzuschüttelnde Suspension bilden, über der sich eine Gasphase bildet. Je nach enthaltenem Mittel werden diese Dosieraerosole im kosmetischen und medizinischen Bereich aber auch als Raumspray, Insektizidspray und ähnliches eingesetzt.

Die Treibmittel solcher Aerosole haben besondere Anforderungen zu erfüllen. Sie dürfen auf keinen Fall mit dem Mittel eine Reaktion eingehen. Sie müssen nicht irritierend und nicht toxisch sein. Als besonders geeignet haben sich daher die Fluorchlorkohlenwasserstoffe, kurz FCKW genannt, herausgestellt. Bei diesen Stoffen handelt es sich um gasförmige oder flüssige chemische Stoffe mit besonders günstigen Produkteigenschaften. Sie sind chemisch sehr stabil, unbrennbar und für Mensch und Tier ungiftig. Für antiasthmatische Dosieraerosole werden üblicherweise die Typen R11, R114 sowie R12 verwendet. Nachteilig ist ihre ozonabbauende Wirkung, die es aufgrund internationaler Verträge erforderlich macht, die Produktion und die Verwendung dieser Stoffe langfristig ganz einzustellen. Ersatz- und Alternativlösungen sind daher notwendig geworden. Diese Alternativmittel müssen qualitativ den FCKW's vergleichbar sein, insbesondere gesundheitlich unbedenklich und zudem ökologisch verträglich sein. Doch auch die als Ersatzstoffe vielfach propagierten teilhalogenierten FCKW's, sogenannte H-FCKW's und H-FKW's erfüllen nicht diese Anforderungen. Ihre ökologische Verträglichkeit ist zwar besser, doch auch sie weisen immer noch eine Ozonabbaufähigkeit von etwa 5% auf. Hinzu kommt aber noch ein für die Verwendung als Treibmittel für die genannten Zwecke besonderer Nachteil. Zur besseren Dispergierung eines Wirkstoffes im Treibmittel müssen in einigen Fällen, insbesondere bei der Verwendung von antiasthmatischen Wirkstoffen, sogenannte oberflächenaktive Mittel eingesetzt werden. Diese Mittel lösen sich zwar in den FCKW's, nicht aber in den Alternativtreibmitteln des HFKW-Typs auf, so daß hier stets der Zusatz eines polaren Lösungsmittels erforderlich ist.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es daher, Dosieraerosole bereitzustellen, die neben einem broncholytischen Wirkstoff ein Treibmittel enthalten, das neben seiner ökologischen Verträglichkeit auch in der Lage sein sollte, oberflächenaktive Stoffe, die üblicherwei-

se beispielsweise antiasthmatischen Dosieraerosolen beigelegt werden, ohne Zusatz eines weiteren Lösungsmittels zu lösen.

Überraschenderweise wurde diese Aufgabe mit einer Abstimmung von Treibmittel, oberflächenaktiver Substanz und Wirkstoff entsprechend den kennzeichnenden Merkmalen von Anspruch 1 gelöst. Dabei wird das Treibmittel Isobutan, das in der Lage ist, das oberflächenaktive Mittel zu lösen, in Verbindung z. B. mit einem natürlichen Glycerid wie Olivenöl verwendet.

Auch die Ölsäure selbst ist im Sinne der vorliegenden Erfindung als oberflächenaktives Mittel einsetzbar.

Bevorzugte oberflächenaktive Mittel sind neben der Ölsäure die Oleate von Sorbitan, insbesondere Span 85.

Als Wirkstoffe für die erfindungsgemäßen Dosieraerosole kommen die aus FCKW-haltigen, antiasthmatischen Dosieraerosolen bekannten Substanzen in Frage, wobei insbesondere die β -Sympathomimetika wie beispielsweise Isoprenalin, Salbutamol, Terbutalin, Fenoterol und Clenbuterol zu nennen sind. Von dem Dinatriumsalz der Cromoglicinsäure, auch DNCG genannt, einer ebenfalls antiasthmatischen, broncholytisch wirkenden Substanz, das insbesondere zur Prophylaxe eines Asthmaanfalls eingesetzt wird, ist bekannt, daß es wegen der großen Polarität nur schlecht resorbiert wird. Bei seiner Verwendung in Aerosolen muß es daher in mikronisierter Form und vorzugsweise mit einem oberflächenaktiven Stoff formuliert werden. Gerade für diesen Wirkstoff hat sich die erfindungsgemäße Treibmittelmischung als besonders vorteilhaft herausgestellt. Auch das Broncholytikum Reproterol kann eingesetzt werden. Neben den Monosubstanzen können auch ihre Mischungen eingesetzt werden, wobei insbesondere DNCG mit Reproterol bevorzugt ist.

Geeignete Treibmittelmischungen setzen sich zusammen aus 0,05 bis 5,88 Gew.-% des nicht ionischen oberflächenaktiven Mittels und 94,12 bis 99,95 Gew.-% Isobutan. Bei Verwendung des besonders geeigneten, nicht ionischen oberflächenaktiven Mittels Span 85 zur Herstellung der erfindungsgemäßen Dosieraerosole haben sich folgende Rezepturbilder als vorteilhaft herausgestellt:

DNCG-DA

DNCG	1,0% — 10,0%
Span 85	0,05% — 5,0%
Isobutan	98,5% — 85,0%

DNCG + Reproterol-DA

DNCG	1,0% — 10,0%
Reproterol	0,5% — 5,0%
Span 85	0,5% — 5,0%
Isobutan	98,0% — 80,0%

Fenoterol-DA

Fenoterol	0,20% — 1,0%
Span 85	0,05% — 0,5%
Isobutan	99,75% — 98,5%

Terbutalin	0,5% — 3,0%
Span 85	0,5% — 5,0%
Isobutan	99,0% — 92,0%

Besonders bevorzugt sind die folgenden Aerosolmischungen:

1 Aerosoldose enthält:

DNCG-DA

DNCG	3,35% (200 mg)	15
Span 85	2,35% (140 mg)	
Isobutan	94,30% (5630 mg)	

DNCG — Reproterol-DA

DNCG	3,35% (200 mg)	20
Reproterol	1,66% (100 mg)	
Span 85	3,52% (210 mg)	
Isobutan	91,46% (5460 mg)	25

Fenoterol-DA

Fenoterol	0,71% (60 mg)	30
Span 85	0,18% (15 mg)	
Isobutan	99,11% (8395 mg)	

Terbutalin-DA

Terbutalin	1,66% (100 mg)	35
Span 85	2,32% (140 mg)	
Isobutan	96,03% (5800 mg)	40

Bei der Verwendung von Ölsäure als oberflächenaktives Mittel werden bevorzugt 0,01 bis 0,11 Gew.-% eingesetzt. Als vorteilhaft hat sich bei Salbutamol als Wirkstoff das folgende Rezepturbild herausgestellt:

Salbutamol-DA

Salbutamol	0,10% — 0,5%	50
Ölsäure	0,01% — 0,1%	
Isobutan	99,89% — 99,4%	

Besonders bevorzugt ist die Aerosolmischung:

1 Aerosoldose enthält:

Salbutamol-DA

Salbutamol	0,35% (30 mg)	60
Ölsäure	0,03% (3 mg)	
Isobutan	99,62 (8550 mg)	

Die erfindungsgemäßen Aerosole können durch Mischen der verschiedenen Bestandteile unter Bedingungen, bei denen das Treibmittel und das oberflächenakti-

ve Mittel flüssig und der Wirkstoff in fester Phase vorliegt, hergestellt werden.

Die Wirkstoffsuspension wird durch das Ventil unter Druck in die verclinchte Dose, die zu Beginn des Füllvorganges Raumtemperatur hat, gefüllt. Die Suspension hat eine Temperatur von ca. -8 bis -10°C . Anschließend wird mit dem Treibmittel nachgefüllt und so das Ventil gleichzeitig gereinigt.

Die erfindungsgemäßen Dosieraerosole können bei der Behandlung von Mensch und Tier, insbesondere bei der Behandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege wie Asthma oder allergischer Rhinitis (Heuschnupfen), vorzugsweise durch orale oder nasale Inhalation, eingesetzt werden.

Patentansprüche

1. Dosieraerosol, dadurch gekennzeichnet, daß es einen broncholytischen Wirkstoff und als Treibmittel druckverflüssigtes Isobutan im Gemisch mit nichtionischen oberflächenaktiven Mitteln enthält, wobei die oberflächenaktiven Mittel ausgewählt sind aus:

- Ester oder Teilester der Fettsäuren von 6 bis 22 C-Atomen mit einem aliphatischen mehrwertigen Alkohol oder cyclischen Anhydriden dieser Alkohole,
- Polyoxyethylen- oder Polyoxypropylen-derivaten dieser Ester
- oder Ölsäure

wobei sich die Treibmittelmischung aus 0,05 bis 5,88 Gew.-% des nichtionischen oberflächenaktiven Mittels und 94,12 bis 99,95 Gew.-% Isobutan zusammensetzt.

2. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß als nichtionisches oberflächenaktives Mittel vorzugsweise die Oleate des Sorbitan, besonders bevorzugt Span 85[®] eingesetzt werden.

3. Dosieraerosol gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß bis zu 10% des Isobutans durch Propan ersetzt werden.

4. Dosieraerosol gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß der broncholytischen Wirkstoff aus der Reihe der β -Sympathomimetika ausgewählt ist.

5. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß als broncholytischer Wirkstoff Salbutamol, Fenoterol, Terbutalin, Reproterol, DNCG oder dessen Mischungen eingesetzt wird.

6. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild:

Fenoterol	0,20% — 1,0%
Span 85 [®]	0,05% — 0,5%
Isobutan	99,75% — 98,5%

entspricht.

7. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild:

Terbutalin	0,5% — 3,0%
Span 85 [®]	0,5% — 5,0%
Isobutan	99,0% — 92,0%

entspricht.

8. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild:

DNCG	1,0% — 10,0%	
Span 85®	0,5% — 5,0%	5
Isobutan	98,5% — 85,0%	

entspricht.

9. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild:

DNCG	1,0% — 10,0%	
Reproterol	0,5% — 5,0%	
Span 85®	0,5% — 5,0%	15
Isobutan	98,0% — 80,0%	

entspricht.

10. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es dem Rezepturbild:

Salbutamol	0,10% — 0,5%	
Ölsäure	0,01% — 0,1%	
Isobutan	99,89% — 99,4%	25

entspricht.

11. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es aus:

Fenoterol	0,71%	
Span 85®	0,18%	
Isobutan	99,11%	35

besteht.

12. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es aus:

Terbutalin	1,66%	40
Span 85®	2,32%	
Isobutan	96,03%	

besteht.

13. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es aus:

DNCG	3,35%	50
Span 85®	2,35%	
Isobutan	94,30%	

besteht.

14. Dosieraerosol gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß es aus:

DNCG	3,35%	
Reproterol	1,66%	60
Span 85®	3,52%	
Isobutan	91,46%	

besteht.

15. Dosieraerosol gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß es aus:

Salbutamol	0,35%
Ölsäure	0,03%
Isobutan	99,62%

besteht.

16. Dosieraerosol gemäß einem der Ansprüche 4 bis 15, zur Behandlung allergischer Erkrankungen bei Mensch und Tier, vorzugsweise zur Inhalationsbehandlung allergischer Erkrankungen der Luftwege.

17. Dosieraerosol gemäß einem der Ansprüche 4 bis 15, zur Behandlung von Asthma oder allergischer Rhinitis.